

КОРРЕКЦИЯ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

**Шульгинова А.А.¹, Конопля А.И.¹, Быстрова Н.А.¹, Гаврилюк В.П.¹,
Караулов А.В.²**

¹ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Курск, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Целью исследования было определение эффективности применения глутоксима в коррекции иммунных нарушений у больных с первой и второй стадией хронической ишемии головного мозга на фоне гипертонической болезни. При обеих стадиях заболевания установлено повышение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, IFN γ , IL-2, G-CSF и активация системы комплемента. У пациентов со второй стадией хронической ишемии головного мозга выявлено повышение маркеров кислород-зависимой активности полиморфно-ядерных лейкоцитов (повышение спонтанного и стимулированного теста восстановления нитросинего тетразолия, фагоцитарного резерва и индекса стимуляции нейтрофилов) в отличие от нормальных значений теста восстановления нитросинего тетразолия, функционального резерва нейтрофилов и сниженного индекса стимуляции нейтрофилов при первой стадии. Из 26 исследованных параметров иммунного статуса у пациентов с первой и второй стадией хронической ишемии головного мозга оказались измененными от значений здоровых доноров, соответственно, 73,1% и 80,8% показателей, из которых 66,7% параметров у больных с обеими стадиями заболевания оказались одинаковыми по величине и по направленности изменений, еще 33,3% идентичны по направленности. Использование в лечении хронической ишемии головного мозга первой стадии церетона и актовегина нормализует 5,3% измененных на начало лечения параметров иммунного статуса, корригирует 26,3% и оставляет без изменения или повышает в еще большей степени 68,4%. Более эффективным оказалось включение в комплексную фармакотерапию глутоксима, так как нормализованы оказались 52,6%, корригированы 21,1% и оказались без изменений 26,3% показателей. Применение при второй стадии заболевания церетона и актовегина корригирует 47,6% измененных до лечения параметров иммунного статуса. Использование глутоксима более эффективно, так как нормализует 19,0% и корригирует 57,1% показателей.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, иммунные нарушения, глутоксим, цитокины, компоненты комплемента

Адрес для переписки:

Шульгинова Анастасия Александровна
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения РФ
305040, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3.
Тел.: 8 (920) 703-19-83.
Факс: 8 (4712) 58-81-52.
E-mail: wvas@mail.ru

Address for correspondence:

Shulginova Anastasiya A.
Kursk State Medical University
305040, Russian Federation, Kursk, Karl Marks str., 3.
Phone: 7 (920) 703-19-83.
Fax: 7 (4712) 58-81-52.
E-mail: wvas@mail.ru

Образец цитирования:

А.А. Шульгинова, А.И. Конопля, Н.А. Быстрова,
В.П. Гаврилюк, А.В. Караулов «Коррекция иммунных
нарушений при хронической ишемии головного мозга»
// Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 3. С. 401-410.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-401-410

© Шульгинова А.А. и соавт., 2018

For citation:

A.A. Shulginova, A.I. Konoplya, N.A. Bystrova, V.P. Gavriiliuk,
A.V. Karaulov "Correction of immune disturbances in chronic
cerebral ischemia", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya*, 2018, Vol. 20, no. 3, pp. 401-410.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-401-410

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-401-410

CORRECTION OF IMMUNE DISTURBANCES IN CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

Shulginova A.A.^a, Konoplya A.I.^a, Bystrova N.A.^a, Gavriliuk V.P.^a,
Karaulov A.V.^b

^a Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

^b First Moscow I.M. Sechenov State Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. The aim of the study was to determine efficiency of Glutoxim, aimed for correction of immune disorders. The drug was administered to the patients with chronic cerebral ischemia (CCI, Stage I and II) complicated by arterial hypertension. Increased contents of pro- and anti-inflammatory cytokines, IFN γ , IL-2, G-CSF, and activation of the complement system have been revealed for these conditions, at both functional stages of the disease. The patients with stage II CCI showed elevated markers of oxygen-dependent activity in polymorphonuclear leukocytes (increased levels of spontaneous and stimulated nitroblue tetrazolium (NBT) reduction tests, phagocytic capacity and stimulation index of neutrophils). Stage I of chronic cerebral ischemia was characterized by normal values of NBT reduction tests and functional reserve of neutrophils, along with decreased stimulation index of neutrophils. Among 26 parameters of immune status, 73.1% and 80.8% of indices proved to be changed, respectively, in the patients with stage I and II CCI. 66.7% of immune indices appeared similar in magnitude and direction of changes, whereas the resting 33% are identical in orientation. Usage of Cereton and Actovegin in treatment of the stage I CCI caused normalization of 5.3% immune parameters, with partial normalization of 26.3% tests, and 68.4% of the indexes remaining unchanged or increased post-treatment. Inclusion of Glutoxim into the combined pharmacotherapy proved to be more effective since it totally normalized 52.6% of the indexes, along with partial normalization of 21.1%, while 26.3% of the indicators were not affected by the therapy. Administration of Cereton and Actovegin at the second stage of chronic brain ischemia was followed by partial normalization for 47,6% of the tests, while leaving unchanged or increased 52.4% of the indicators. Glutoxim Use fully normalize 19.0% and partially normalizes 57.1% of immune parameters.

Keywords: chronic cerebral ischemia, immune disorders, glutoxim, cytokines, complement components

Введение

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ, или дисциркуляторная энцефалопатия, хроническое цереброваскулярное заболевание, хроническая недостаточность мозгового кровообращения и др.) является одной из самых распространенных патологий среди взрослых в неврологической практике. Это связано с возрастанием доли пожилого населения в развитых странах и полиэтиологичностью заболевания, основными причинами которого являются атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет. В патогенезе формирования ХИМ большую роль играют длительно существующая гипоперфузия головного мозга, вследствие локальных стенозов церебральных артерий и других механических препятствий кровотоку, микро- и макроангиопатия, эндотелиальная дисфункция, оксидантный стресс [6, 7, 12].

Известно, что характер иммунного ответа и особенности развития патофизиологических изменений при ишемических/гипоксических тканевых расстройствах зависит от преимущественной активации субпопуляций Т-лимфоцитов, синтеза ими цитокинов раз-

личных типов и формирования «цитокинового каскада», а именно соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [6, 10, 20]. За последние годы накапливается все больше фактов о существенной роли иммунной системы при цереброваскулярной патологии. Так, в патогенезе атеросклероза и артериальной гипертензии, являющихся основными причинами возникновения и развития ХИМ, ключевую роль играют иммуновоспалительные механизмы. Цитокины Т-лимфоцитов-хелперов (Th1) – IL-2, IFN γ , а также макрофагальные хемокины, прежде всего MCP-1, рассматриваются в качестве проатерогенных, тогда как цитокинам Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) отводят антиатерогенную роль [11, 24, 33]. Хроническая ишемизация головного мозга, вызванная АГ, вызывает развитие иммунного воспаления и нарушение липидного обмена, приводящее к необратимым повреждениям фосфолипидных мембранных комплексов и деструктивному процессу в нейроглии [5, 14, 15].

Совершенствование представлений о патогенезе ХИМ имеет большое значение для выбора приоритетных направлений фармакологической коррекции нарушений. В соответствии с этим,

кроме вазотропной терапии, устранению причин микроангиопатий (артериальной гипертензии, сахарного диабета и др.), коррекции эндотелиальной дисфункции оксидантного стресса, обеспечению нейропротекции, на повестку дня выступает применение иммуномодуляторов для устранения иммунных нарушений на ранних стадиях заболевания [2, 9, 17].

Цель исследования — установление эффективности применения глутоксима в коррекции иммунных нарушений при ХИМ I и II стадий.

Материалы и методы

Обследовано 42 пациента неврологического отделения БМУ «Курская областная клиническая больница» с ХИМ на фоне гипертонической болезни, из них: 21 больной с I стадией ХИМ (2-я и 3-я основные группы, соответственно, 10 и 11 пациентов) и 21 со II стадией ХИМ (4-я и 5-я основные группы, также 10 и 11 больных) в возрасте 50 ± 5 лет. Кроме того, изучены иммунологические и метаболические показатели в образцах плазмы крови и эритроцитах 15 здоровых доноров (52 ± 2 года), сформировавших контрольную группу; полученные результаты приняты как условная норма.

Критерии включения в основную группу: мужской пол; наличие ХИМ I и II стадии на фоне гипертонической болезни, диагностированной 5 и более лет тому назад в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по АГ (МОГ, 1999). Всем пациентам проводили комплексное клинично-инструментальное обследование по общепринятым стандартам, при этом во всех случаях имела место верификация диагноза ХИМ I и II стадии.

Оценка клинично-лабораторных данных и неврологического статуса в основной и контрольной группах осуществляли в начале лечения и через 2 недели после его окончания. Пациенты основных групп получали базовую терапию (ингибитор ангиотензин-превращающего фермента эналаприл (Berlin-Chemie AG [Menarini Group], Германия) и вазоактивный препарат винпоцетин (кавинтон, «Гедеон Рихтер», Венгрия) и дополнительную терапию (во 2-й и 4-й группах препарат ноотропного действия церетон [«Сотекс Фармфирма», Россия] и антигипоксанта — актовегин [«Никомед Австрия ГмбХ», Австрия]; в 3-й и 5-й группах дополнительно к ним препарат иммуномодулирующего действия — глутоксим [«Фарма Вам», Россия]).

Уровень цитокинов, компонентов комплемента и их ингибиторов определяли в плазме крови. Цитокины (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-18, IL-4, IL-10, IL-1ra, IFN γ , IL-2, G-CSF), хемокин (IL-8) выявляли методом твердофазного иммунофермент-

ного анализа (ИФА) с детекцией продуктов реакции в диапазоне длины волны 405–630 нм с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест». Компоненты системы комплемента (C3, C3a, C4, C5 и C5a) и фактор Н определяли с помощью диагностических наборов ООО «Цитокин» с использованием двух принципов: гемолитического метода учета активации системы комплемента и ИФА-метода детекции терминального комплекса, выявляемого специфическими антителами. Активность C1-ингибитора определяли хромогенным методом по способности ингибировать C1-эстеразу. Регистрация всех результатов иммуноферментного анализа осуществлялась на микропланшетном фотометре Sunrise, Tecan (Австрия).

Фагоцитарную активность полиморфно-ядерных лейкоцитов крови после их выделения из крови на градиенте плотности фиколл-урографин ($d = 1,077$) оценивали по общепринятой методике, определяя фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ) и индекс активности фагоцитоза (ИАФ). Активность кислород-зависимых систем нейтрофилов оценивали на спектрофотометре PD 303 S Apel (Япония) по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), спонтанного и стимулированного зимозаном (НСТ-сп., НСТ-ст.), индексу стимуляции и функциональному резерву нейтрофилов (ИСН, ФРН).

Статистическую обработку результатов исследования проводили в соответствии с общепринятыми принципами вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (M), ошибки средней арифметической (m) с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel (2010). Существенность различий независимых выборок оценивали по U-критерию Манна–Уитни, связанных (показателей до и после лечения в одной и той же группе) — по критерию Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В плазме крови больных ХИМ с I стадией до начала лечения установлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов: TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-18 и противовоспалительных: IL-4, IL-10 и IL-1ra. Кроме этого, выявлено также повышение содержания IFN γ , IL-2 и G-CSF. После проведенной фармакотерапии, содержащей церетон и актовегин, концентрация провоспалительных цитокинов и хемокина (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8) корригировалась в сторону значений контроля, уровень IFN γ и IL-10 повышался в еще большей степени, содержание остальных исследованных цитокинов не изменялось. Использование глутоксима, по сравнению с лечением церетоном и актовеги-

ном, дополнительно нормализовало содержание в плазме TNF α , IL-1 β , IL-17, IL-1ra, корригировало уровень IL-6 и IL-18 и в еще большей степени повышало концентрацию IL-4 (табл. 1).

У пациентов со II стадией ХИМ при поступлении в клинику в плазме крови выявлены в целом сходные по направленности и величине изменения содержания исследованных цитокинов: повышение провоспалительных TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, противовоспалительных: IL-4, IL-10 и IL-1ra и IFN γ , IL-2, G-CSF. Применение церетона и актовегина корригировало, но не до параметров здоровых доноров, концентрацию всех исследованных провоспалительных цитокинов и хемокина, IL-2 и G-CSF, в еще большей степени повышался уровень IFN γ и IL-10, содержание IL-4 и IL-1ra не изменялось. Использование глутоксима, по сравнению с использованием церетона и актовегина, дополнительно нормализовало содержание IL-1 β и IL-17, еще в большей степени повышало концентрацию противовоспа-

лительных цитокинов и приближало к значениям контроля уровень TNF α , IL-6, IL-8, IL-18, IL-2 и G-CSF (табл. 1).

У больных с ХИМ I стадии перед началом лечения в плазме крови выявлено снижение содержания С3- и С5-компонентов комплемента и С1-ингибитора, повышение компонентов С3а и С5_a, уровень С4 и ингибитора фактора Н остался в пределах нормы. После проведенного лечения, включавшего церетон и актовегин нормализовалась концентрация С3-компонента комплемента и повышение, но не до уровня здоровых доноров, содержания компонента С5а. Включение в схему фармакотерапии иммуномодулятора глутоксима дополнительно, по сравнению с церетоном и актовегином, нормализовало содержание С3а-, С5- и С1-ингибитора и повысило на сторону значений контроля концентрацию С5а-компонента комплемента (табл. 2).

У больных со II стадией ХИМ перед началом лечения в плазме крови выявлено снижение со-

ТАБЛИЦА 1. ЦИТОКИНОВЫЙ СПЕКТР ПЛАЗМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА I И II СТАДИИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ (M \pm m)

TABLE 1. LEVEL OF CYTOKINES IN BLOOD PLASMA AT PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA I AND II STAGES BEFORE TREATMENT (M \pm m)

Показатели Indicators	Единицы измерения Units of measure	1	2	3	4	5	6	7
		Здоровые Healthy	Хроническая ишемия головного мозга I Chronic cerebral ischemia I			Хроническая ишемия головного мозга II Chronic cerebral ischemia II		
			До лечения Before treatment	После лечения After treatment		До лечения Before treatment	После лечения After treatment	
				Церетон + актовегин Cereton + Actovegin	Церетон + актовегин + глутоксим Cereton + Actovegin + Glutoxim		Церетон + актовегин Cereton + Actovegin	Церетон + актовегин + глутоксим Cereton + Actovegin + Glutoxim
TNF α	pg/ml	2,9 \pm 0,1	13,0 \pm 0,4 ^{*1}	6,9 \pm 0,3 ^{*1,2}	3,1 \pm 0,1 ^{*2,3}	13,4 \pm 0,4 ^{*1}	8,4 \pm 0,6 ^{*1,5}	5,9 \pm 0,3 ^{*1,5,6}
IL-1 β	pg/ml	5,3 \pm 0,2	11,9 \pm 0,3 ^{*1}	5,8 \pm 0,2 ^{*1,2}	5,1 \pm 0,2 ^{*2,3}	11,3 \pm 0,5 ^{*1}	9,4 \pm 0,6 ^{*1,5}	5,7 \pm 0,2 ^{*5,6}
IL-6	pg/ml	2,4 \pm 0,1	13,4 \pm 1,3 ^{*1}	10,1 \pm 0,9 ^{*1,2}	6,9 \pm 0,8 ^{*1,3}	14,3 \pm 1,0 ^{*1}	10,4 \pm 1,2 ^{*1,5}	4,3 \pm 0,7 ^{*1,5,6}
IL-8	pg/ml	1,8 \pm 0,05	10,5 \pm 1,2 ^{*1}	7,1 \pm 1,1 ^{*1,2}	5,5 \pm 0,9 ^{*1,2}	15,9 \pm 1,2 ^{*1,2}	12,1 \pm 1,1 ^{*1,5}	5,2 \pm 0,6 ^{*1,5,6}
IL-17	pg/ml	8,7 \pm 0,2	10,6 \pm 0,5 ^{*1}	9,8 \pm 0,5 ^{*1}	9,0 \pm 0,4 ^{*2}	22,2 \pm 1,0 ^{*1,2}	16,2 \pm 2,2 ^{*1,5}	7,9 \pm 1,0 ^{*5,6}
IL-18	pg/ml	47,6 \pm 2,2	127,3 \pm 9,4 ^{*1}	112,5 \pm 8,7 ^{*1}	84,3 \pm 4,1 ^{*1,3}	134,7 \pm 8,4 ^{*1}	100,2 \pm 7,7 ^{*1,5}	78,5 \pm 6,2 ^{*1,5,6}
IL-4	pg/ml	0,41 \pm 0,04	3,3 \pm 0,3 ^{*1}	3,7 \pm 0,2 ^{*1}	5,2 \pm 0,3 ^{*1,3}	8,2 \pm 0,4 ^{*1,2}	8,7 \pm 0,4 ^{*1}	12,1 \pm 0,9 ^{*1,5,6}
IL-10	pg/ml	2,7 \pm 0,1	3,7 \pm 0,2 ^{*1}	6,1 \pm 0,1 ^{*1,2}	6,3 \pm 0,2 ^{*1,2}	3,9 \pm 0,1 ^{*1}	6,8 \pm 0,3 ^{*1,5}	10,2 \pm 1,2 ^{*1,5,6}
IL-1ra	pg/ml	137,7 \pm 1,7	149,7 \pm 2,6 ^{*1}	152,6 \pm 3,3 ^{*1}	141,4 \pm 4,2 ^{*2,3}	167,7 \pm 3,7 ^{*1,2}	170,5 \pm 3,7 ^{*1}	179,1 \pm 3,1 ^{*1,5,6}
IFN γ	pg/ml	15,6 \pm 0,3	22,3 \pm 0,8 ^{*1}	34,6 \pm 1,7 ^{*1,2}	30,4 \pm 2,8 ^{*1,2}	23,9 \pm 0,9 ^{*1}	26,8 \pm 1,4 ^{*1,5}	27,3 \pm 1,1 ^{*1,5}
IL-2	pg/ml	0,14 \pm 0,03	6,3 \pm 0,9 ^{*1}	5,6 \pm 0,8 ^{*1}	5,0 \pm 0,4 ^{*1}	6,8 \pm 0,9 ^{*1}	5,1 \pm 0,7 ^{*1,5}	3,4 \pm 0,3 ^{*1,5,6}
G-CSF	pg/ml	12,3 \pm 1,0	20,5 \pm 1,9 ^{*1}	18,2 \pm 1,2 ^{*1}	16,7 \pm 1,3 ^{*1}	23,5 \pm 2,1 ^{*1}	19,2 \pm 1,7 ^{*1,2}	14,5 \pm 1,1 ^{*1,5,6}

Примечание. * – p < 0,05; цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Note. * – p < 0.05; figures marked with an asterisk beside – with respect to which group indexes are given to these differences.

ТАБЛИЦА 2. СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА И ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА I И II СТАДИИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ (M±m)
TABLE 1. THE COMPLEMENT SYSTEM AND FUNCTIONAL-METABOLIC ACTIVITY OF BLOOD NEUTROPHILS AT PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA I AND II STAGES BEFORE TREATMENT (M±m)

Показатели Indicators	Единицы измерения Units of measure	1		2		3		4		5		6		7	
		Здоровые Healthy		Хроническая ишемия головного мозга I Chronic cerebral ischemia I		Хроническая ишемия головного мозга I Chronic cerebral ischemia I		Хроническая ишемия головного мозга I Chronic cerebral ischemia I		Хроническая ишемия головного мозга II Chronic cerebral ischemia II		Хроническая ишемия головного мозга II Chronic cerebral ischemia II		Хроническая ишемия головного мозга II Chronic cerebral ischemia II	
				До лечения Before treatment		После лечения After treatment		До лечения Before treatment		После лечения After treatment		До лечения Before treatment		После лечения After treatment	
C3	mg/dL	82,2±1,8	67,6±3,8 ¹	78,2±2,7 ²	81,3±2,1 ²	65,1±2,5 ¹	68,3±3,0 ¹	72,3±2,6 ^{1,5}	72,3±2,6 ^{1,5}	42,4±1,1 ^{1,5,6}	45,2±1,3 ¹	42,4±1,1 ^{1,5,6}	42,4±1,1 ^{1,5,6}	42,4±1,1 ^{1,5,6}	42,4±1,1 ^{1,5,6}
C3a	ng/ml	38,2±2,1	46,8±1,4 ¹	45,4±1,2 ¹	37,2±0,9 ^{2,3}	47,0±1,8 ¹	45,2±1,3 ¹	42,4±1,1 ^{1,5,6}	42,4±1,1 ^{1,5,6}	26,8±1,6	26,0±1,3	26,8±1,6	26,8±1,6	26,8±1,6	26,8±1,6
C4	mg/dL	24,0±0,5	25,1±1,4	26,6±1,0	27,1±1,4	25,7±1,0	26,0±1,3	26,8±1,6	26,8±1,6	0,103±0,02 ^{5,6}	0,061±0,02 ^{1,5}	0,103±0,02 ^{5,6}	0,103±0,02 ^{5,6}	0,103±0,02 ^{5,6}	0,103±0,02 ^{5,6}
C5	mg/dL	0,101±0,01	0,052±0,02 ¹	0,08±0,0,0 ^{1,1}	0,091±0,01 ^{2,3}	0,049±0,01 ¹	0,061±0,02 ^{1,5}	0,103±0,02 ^{5,6}	0,103±0,02 ^{5,6}	99,5±5,8 ^{1,5,6}	114,7±6,2 ^{1,5}	99,5±5,8 ^{1,5,6}	99,5±5,8 ^{1,5,6}	99,5±5,8 ^{1,5,6}	99,5±5,8 ^{1,5,6}
C5a	ng/ml	78,4±4,5	125,3±7,8 ¹	101,4±3,8 ^{1,2}	94,5±4,7 ^{1,3}	131,5±8,1 ¹	114,7±6,2 ^{1,5}	99,5±5,8 ^{1,5,6}	99,5±5,8 ^{1,5,6}	291,2±2,6 ^{5,6}	272,2±3,3 ¹	291,2±2,6 ^{5,6}	291,2±2,6 ^{5,6}	291,2±2,6 ^{5,6}	291,2±2,6 ^{5,6}
C ₁ -ing.	ng/ml	288,5±3,7	274,0±4,3 ¹	275,6±4,4 ¹	290,4±5,1 ^{2,3}	272,2±3,3 ¹	268,5±4,0 ¹	291,2±2,6 ^{5,6}	291,2±2,6 ^{5,6}	41,9±1,0	39,5±2,7	41,9±1,0	41,9±1,0	41,9±1,0	41,9±1,0
Factor H	ng/ml	39,7±1,0	39,4±1,1	39,3±0,8	38,4±1,2	36,7±2,1	39,5±2,7	41,9±1,0	41,9±1,0	84,9±7,2	82,0±6,3	84,9±7,2	84,9±7,2	84,9±7,2	84,9±7,2
ФИ Phagocytic index	%	85,6±5,3	80,2±4,7	81,5±3,9	82,3±5,1	79,1±5,2	82,0±6,3	84,9±7,2	84,9±7,2	8,0±0,79	8,2±0,88	8,0±0,79	8,0±0,79	8,0±0,79	8,0±0,79
ФЧ Phagocytic number	абс. abs.	7,9±0,37	7,4±0,4	8,0±0,9	8,1±0,85	8,1±0,96	8,2±0,88	8,0±0,79	8,0±0,79	6,8±0,4	6,7±0,6	6,8±0,4	6,8±0,4	6,8±0,4	6,8±0,4
ИАФ Index of activity of phagocytes	–	6,8±0,8	5,9±0,3	6,5±0,45	6,7±0,58	6,4±0,5	6,7±0,6	6,8±0,4	6,8±0,4	11,2±1,4 ¹	11,2±1,4 ¹	11,2±1,4 ¹	11,2±1,4 ¹	11,2±1,4 ¹	11,2±1,4 ¹
НСТ-сп. NBT-spontaneous	%	8,1±0,45	10,1±0,33 ¹	10,4±0,5 ¹	8,5±0,6 ^{2,3}	11,0±1,2 ¹	11,2±1,4 ¹	9,1±0,4 ^{1,5,6}	9,1±0,4 ^{1,5,6}	30,5±2,7 ^{1,5,6}	38,1±3,8 ¹	30,5±2,7 ^{1,5,6}	30,5±2,7 ^{1,5,6}	30,5±2,7 ^{1,5,6}	30,5±2,7 ^{1,5,6}
НСТ-стим. NBT-stimulated	%	24,1±3,2	25,1±2,7	26,2±3,0	24,1±3,1	37,5±2,9 ^{1,2}	38,1±3,8 ¹	21,4±2,0 ^{1,5,6}	21,4±2,0 ^{1,5,6}	3,4±0,03 ^{1,2}	3,4±0,03 ¹	3,4±0,03 ^{1,2}	3,4±0,03 ¹	3,4±0,03 ¹	3,4±0,03 ¹
ФРН Functional reserve of neutrophils	%	16,0±2,3	15,0±1,4	15,8±1,3	15,6±1,7	26,5±2,1 ^{1,2}	26,9±3,1 ¹	21,4±2,0 ^{1,5,6}	21,4±2,0 ^{1,5,6}	3,4±0,03 ^{1,2}	3,4±0,03 ¹	3,4±0,03 ^{1,2}	3,4±0,03 ¹	3,4±0,03 ¹	3,4±0,03 ¹
ИСН Stimulation index of neutrophils	–	3,0±0,15	2,5±0,05 ¹	2,5±0,04 ¹	2,8±0,15 ^{2,3}	3,4±0,03 ^{1,2}	3,4±0,03 ¹	3,4±0,03 ^{1,2}	3,4±0,03 ^{1,2}	3,4±0,03 ^{1,2}	3,4±0,03 ¹	3,4±0,03 ^{1,2}	3,4±0,03 ¹	3,4±0,03 ¹	3,4±0,03 ¹

Примечание. * – p < 0,05; цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.
Note. * – p < 0.05; figures marked with an asterisk beside – with respect to which group indexes are given to these differences.

ТАБЛИЦА 3. ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА I И II СТАДИИ

TABLE 3. IMMUNOCORRECTIVE EFFICIENCY OF VARIOUS SCHEMES OF PHARMACOLOGICAL THERAPY AT PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA I AND II STAGES

№ п/п	Схемы фармакокоррекции Schemes of pharmacological correction	Измененные показатели иммунного статуса до лечения (%) The changed indicators of the immune status before treatment (%)	Из них после проведения фармакологической коррекции (%): From them after carrying out pharmacological correction (%):		
			нормализованы normalized	корректированы corrected	не изменены или увеличены aren't changed or increased
Хроническая ишемия головного мозга I (Chronic cerebral ischemia I)					
1.	Церетон, актовегин Cereton, Actovegin	73,1	5,3	26,3	68,4
2.	Церетон, актовегин, глутоксим Cereton, Actovegin, Glutoxim		52,6	21,1	26,3
Хроническая ишемия головного мозга II (Chronic cerebral ischemia II)					
1.	Церетон, актовегин Cereton, Actovegin	80,8	0	47,6	52,4
2.	Церетон, актовегин, глутоксим Cereton, Actovegin, Glutoxim		19,0	57,1	23,8

держания С3- и С5-компонентов комплемента и С1-ингибитора, повышение компонентов С3а и С5а, уровень С4 и ингибитора фактора Н остался в пределах нормы. После проведенного лечения, включавшего церетон и актовегин, в сторону значений здоровых доноров корректировался уровень компонентов комплемента С5 и С5а. Применение глутоксима дополнительно, по сравнению с церетоном и актовегином, нормализовало содержание С5- и С1-ингибитора, изменило, но не до параметров здоровых доноров, концентрацию С3-, С3а- и С5а-компонентов комплемента (табл. 2).

При поступлении в клинику и после проведенного лечения у больных ХИМ I стадии показатели активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов (ФИ, ФЧ и ИАФ) и параметры кислород-зависимого метаболизма (НСТ-ст., ФРН) остались на уровне нормы. До фармакотерапии выявлено увеличение НСТ-сп. и снижение ИСН, нормализующиеся только после включения в лечение глутоксима (табл. 2).

При II стадии заболевания показатели фагоцитоза до и после лечения были на уровне здоровых доноров. Все параметры активности кислород-зависимых систем полиморфно-ядерных лейкоцитов (НСТ-сп., НСТ-ст., ФРН, ИСН) при поступлении в клинику были повышенными. После фармакотерапии с включением церетона и актовегина показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов не изме-

нились. Применение глутоксима, по сравнению с его отсутствием в лечении, сдвигает в сторону показателей здоровых доноров НСТ-сп., НСТ-ст. и ФРН (табл. 2).

Таким образом, у пациентов с I и II стадией ХИМ на момент поступления в клинику оказались измененными от значений здоровых доноров, соответственно, 73,1% и 80,8% исследованных параметров иммунного статуса, из которых 66,7% параметров у больных с обеими стадиями ХИМ оказались одинаковыми по величине и по направленности изменений, еще 33,3% идентичны по направленности. На этом основании можно сделать вывод о значительных иммунных нарушениях, которые можно рассматривать как иммунное воспаление уже на I стадии развития заболевания. Использование в лечении ХИМ I стадии церетона и актовегина нормализует 5,3% измененных на момент поступления в клинику пациентов параметров иммунного статуса, корректирует 26,3% и оставляет без изменения или повышает от значений начала лечения 68,4%. Более эффективным оказалось включение в комплексную фармакотерапию иммуномодулятора глутоксима, так как нормализованы оказались 52,6%, корректированы 21,1% показателей и оказались без изменений 26,3% (табл. 3).

Применение при II стадии ХИМ церетона и актовегина не нормализует ни один из показателей иммунного статуса, измененных на начало

лечения, корригирует 47,6% и оставляет без изменения или повышает от параметров начала фармакотерапии 52,4%. Более эффективным, как и при I стадии заболевания, оказалось дополнение лечения глутоксимом, так как нормализованы оказались 19,0%, корригированы 57,1% показателей и оказались без изменений 23,8% (табл. 3).

Обсуждение

В наше исследование включены пациенты ХИМ на фоне гипертонической болезни II стадии, следовательно, имеющаяся у них церебральная гипоперфузия связана с микроангиопатиями, обусловленными АГ. Возникающая при этом гипоксия приводит к развитию воспалительной реакции, носящей метаболический характер и формирующей «цитокиновый каскад» с обнаруженным увеличением в системной циркуляции пациентов на обеих стадиях заболевания содержания провоспалительных цитокинов и хемокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-18) [4, 13, 16, 21, 27].

TNF α – первичный медиатор воспаления, участвует в возникновении и развитии большинства инфекционных и иммунопатологических заболеваний, координирует цитокиновый каскад (IL-1 β , IL-6, IL-8). IL-1 – медиатор развития местной воспалительной реакции, участвует в трансформации местного воспаления в системное, экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах, участвует в продукции белков острой фазы воспаления, проявляет нейрорегуляторную активность, массивная продукция IL-1 β развивается при ишемии. IL-6 – провоспалительный цитокин широкого действия, участвует в индукции практически всего комплекса местных проявлений воспаления. Провоспалительный хемокин IL-8 обеспечивает экстравазацию нейтрофилов и их направленную миграцию в очаг воспаления, где его источниками выступают макрофаги воспалительного очага и эндотелиальные клетки сосудов в зоне воспаления. IL-17 оказывает проатерогенный провоспалительный эффект через активацию выделения иммунными и эндотелиальными клетками IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ , G-CSF. IL-18 активирует моноциты и макрофаги, инициирует процессы апоптоза, индуцирует продукцию IL-8 и IFN γ в Т-лимфоцитах, макрофагах и NK-клетках, способствует дифференцировке Т-лимфоцитов в Th1-клеточную линию, которая лежит в основе развития провоспалительного и проатерогенного Th1-иммунного ответа, дестабилизирует атеросклеротическую бляшку [29, 30, 32, 34].

Кроме этого, выявлено существенное увеличение содержания IFN γ , колониестимулирующего фактора G-CSF и IL-2. IFN γ активирует NK-лимфоидные клетки врожденного иммунитета

1-го типа (ILC-1), которые обеспечивают поляризацию дифференцировки Т-клеток в сторону Т-хелперов 1-го типа (Th1), активирующих макрофаги, экспрессирующие ферменты, ответственные за формирование активных форм кислорода, NO-синтазы, образование NO. G-CSF активирует зрелые нейтрофилы и поддерживает рост как смешанных гранулоцитарно-моноцитарных колоний, так и отдельных колоний гранулоцитов и моноцитов/макрофагов. IL-2 обладает выраженной способностью индуцировать активность практически всех клонов цитотоксических клеток, повышает цитолитическую функцию Т-киллеров и NK-клеток, активирует моноциты и макрофаги, повышая тем самым синтез и секрецию провоспалительных цитокинов, хемокинов, колониестимулирующих факторов GM-CSF [8, 10, 20, 28, 35].

Повышение при обеих стадиях ХИМ провоспалительных цитокинов (IL-10, IL-1ra, IL-4) носит компенсаторный характер, ограничивающий воспалительную реакцию, одновременно высокий уровень IL-6 и IL-17 также может оказывать противовоспалительный эффект при значительном повышении провоспалительных цитокинов за счет стимуляции выработки IL-10, IL-1ra, кортизола [8, 24].

У пациентов с ХИМ I и II стадии установлена активация системы комплемента с отсутствием компенсаторного повышения ингибитора фактора H со снижением C1-инг., о чем свидетельствовало снижение начальных компонентов комплемента C3 и C5 с повышением уровня освобождающихся при активации фрагментов C3a и C5a – активных хемотаксических и сосудорасширяющих факторов, обладающих анафилактической активностью и участвующих в реакциях воспаления и гиперчувствительности [3, 19, 25, 28].

При ХИМ II стадии установлено повышение показателей кислород-зависимого метаболизма полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови, не компенсируемое проведенной фармакотерапией и свидетельствующее о повышенной продукции активных форм кислорода в результате респираторного взрыва, что, возможно, можно рассматривать, как важнейшее звено дальнейшего развития воспаления при данной стадии ХИМ [1, 22].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с ХИМ I и II стадии на фоне гипертонической болезни выявлены сходные на обеих стадиях заболевания изменения параметров иммунного статуса, свидетельствующие о наличии иммунного воспаления. Отличительное повышение показателей кислород-зависимой активности циркулирующих нейтрофилов при II стадии ХИМ можно рассматри-

вать как важнейшее звено дальнейшего развития воспаления.

Корректирующие иммунные эффекты церетона и актовегина, в первую очередь, можно объяснить улучшением мозгового кровотока, нейромедиаторным и метаболическим действием холина альфосцерата (церетон), плейотропным, нейрометаболическим действием актовегина с его выраженным антиоксидантным, антигипоксантичным и антиапоптотическим механизмом действия, поскольку улучшает транспорт и окисление глюкозы клетками, стимулирует потребление кислорода, что приводит к стабилизации клеточных мембран и снижению процессов анаэробного

гликолиза [26, 31]. В то же время нельзя исключить и прямое воздействие церетона и актовегина на клетки иммунной системы за счет указанных фармакодинамических эффектов. Более выраженные иммунокорректирующие эффекты глутоксима обеспечиваются избирательным влиянием на функционально-метаболическую активность моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, НК-клеток, повышая или снижая их активность в зависимости от исходных значений. Кроме того, препарат оказывает выраженное противовоспалительное, антиоксидантное и регенеративное действие [18, 23].

Список литературы / References

1. Беляева А.С., Ванько Л.В., Матвеева Н.К., Кречетова Л.В. Нейтрофильные гранулоциты как регуляторы иммунитета // Иммунология, 2016. Т. 37, № 2. С. 129-133. [Belyaeva A.S., Vanko L.V., Matveyeva N.K., Krechetova L.V. Neutrophils as regulators of immunity. *Immunologiya = Immunology*, 2016, Vol. 37, no. 2, pp. 129-133. (In Russ.)]
2. Бережная С.В., Якупов Э.З. Нейропротективная терапия хронической ишемии головного мозга в амбулаторных условиях // Журнал неврологии и психиатрии, 2015. № 6. С. 48-52. [Berezhnaya S.V., Yakupov E.Z. Neuroprotective therapy of chronic cerebral ischemia in the outpatient setting. *Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry*, 2015, no. 6, pp. 48-52. (In Russ.)]
3. Бояджян А.С., Цаканова Г.В., Жангарян Л.Г., Сим Р.Б., Нагапетян К.М. Вовлечение лектинового каскада комплемента в постischemический воспалительный ответ // Цитокины и воспаление, 2010. Т. 9, № 3. С. 35-39. [Boyajian A.S., Tsakanova G.V., Gangaram L.G., SIM R.B., Nahapetyan K.M. Involvement of the lectin of the complement cascade in the postischemic inflammatory response. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2010, Vol. 9, no. 3, pp. 35-39. (In Russ.)]
4. Воронина Е.Ю., Ласков В.Б., Шульгинова А.А., Конопля А.И. Цитокиновый спектр у больных хронической ишемией мозга (дисциркуляторной энцефалопатией) и коррекция его нарушений // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье», 2014. № 1. С. 52-58. [Voronina E.Yu., Laskov V.B., Shulginova A.A., Konoplya A.I. Cytokine spectrum in patients with chronic ischemia of the brain (discirculatory encephalopathy) and correction of its disorders. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorovyе" = Kursk Scientific Practical Bulletin "Man and his Health"*, 2014, no. 1, pp. 52-58. (In Russ.)]
5. Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Караулов А.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертонии // Иммунология, 2016. Т. 37, № 1. С. 29-34. [Gavrilyuk E.V., Konoplya A.I., Karaulov A.V. The role of immune disorders in the pathogenesis of arterial hypertension. *Immunologiya = Immunology*, 2016, Vol. 37, no. 1, pp. 29-34. (In Russ.)]
6. Гусев Е.И., Чуканова А.С. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга // Журнал неврологии и психиатрии, 2015. № 3. С. 4-8. [Gusev E.I., Chukanova A.S. Modern pathogenetic aspects of chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry*, 2015, no. 3, pp. 4-8. (In Russ.)]
7. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О., Тараповская А.В. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения: описание клинического случая // Терапевтический архив, 2016. № 4. С. 93-99. [Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Gromova D.O., Tarapovskaya A.V. Chronic cerebrovascular insufficiency: a clinical case description. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2016, no. 4, pp. 93-99. (In Russ.)]
8. Зурочка А.В., Давыдова Е.В., Альтман Д.Ш. Цитокиновый контроль регуляции гематоэнцефалического барьера и уровни неспецифических маркеров повреждения нервной ткани у пациентов с ранними формами хронической ишемии мозга // Российский иммунологический журнал, 2013. № 7. С. 451-455. [Zurochka A.V., Davydova E. V., Altman D.Sh. Control of cytokine regulation of blood-brain barrier and levels of nonspecific markers of nervous tissue damage in patients with early forms of chronic ischemia of the brain. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2013, no. 7, pp. 451-455. (In Russ.)]
9. Камчатнов П.Р., Сальникова Г.С., Михайлова Н.А. Хронические расстройства мозгового кровообращения и возможности их фармакологической коррекции // Журнал неврологии и психиатрии, 2012. № 6. С. 72-75. [Kamchatnov P.R., Salnikova S.G., Mikhailova N.A. Chronic disorders of cerebral circulation and possibility of their pharmacological correction. *Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry*, 2012, no. 6, pp. 72-75. (In Russ.)]
10. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с. [Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines]. St. Petersburg: Foliant, 2008. 552 p.
11. Меньшиков И.В., Макарова М.И., Булагова Н.И., Бедулева Л.В., Абишева Н.Н., Поздеева М.Г., Сиднева Н.А., Санникова А.А., Обухова Е.В. Аутоиммунные реакции в патогенезе атеросклероза // Имму-

нология, 2010. № 5. С. 242-246. [Menshikov I.V., Makarova M.I., Bulatova N.I., Beduleva L.V., Abisheva N.N., Pozdeeva M.G., Sidneva N.A., Sannikova A.A., Obukhova E.V. Autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Immunologiya = Immunology*, 2010, no. 5, pp. 242-246. (In Russ.)]

12. Неврология. Национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 637 с. [Neuroscience. National leadership / ed. by E. I. Gusev]. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 637 p. (In Russ.)]

13. Отман И.Н., Зозуля С.А., Сарманова З.В., Ключник Т.П. Воспалительные и аутоиммунные реакции при различных формах нарушения функционирования нервной системы // Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2015. Т. 59, № 3. С. 81-88. [Othman I.N., Zozulya S.A., Sarmanova Z.V., Klushnik T.P. Inflammatory and autoimmune reactions in various forms of dysfunction of the nervous system. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*, 2015, Vol. 59, no. 3, pp. 81-88. (In Russ.)]

14. Пёхова К.А., Михин В.П., Гаврилюк Е.В., Конопля А.И. Иммунометаболические нарушения при гипертонической болезни различной степени тяжести // Вестник новых медицинских технологий, 2012. Т. XIX, № 1. С. 172-173. [Pekhova K.A., Mikhin V.P., Gavrilyuk E.V., Konoplya A.I. Immunometabolic disorders with hypertension of various severity level. *Vestnik novykh meditsinskikh tehnologiy = Bulletin of New Medical Technologies*, 2012, Vol. XIX, no. 1, pp. 172-173. (In Russ.)]

15. Путилина М.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии, 2014. № 9. С. 124-128. [Putilina M.V. The role of arterial hypertension in development of chronic disorders of cerebral circulation. *Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry*, 2014, no. 9, pp. 124-128. (In Russ.)]

16. Радаева О.А., Симбирцев А.С. Клинико-патогенетические особенности взаимодействия системы интерлейкина 1 и классических вазопрессорных факторов у больных эссенциальной артериальной гипертензией // Цитокины и воспаление, 2015. Т. 14, № 3. С.83-89. [Radaeva O.A., Simbirtsev A.S. Clinical and pathogenetic features of interaction of interleukin-1 and the classical vasopressor factors in patients with essential arterial hypertension. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2015, Vol. 14, no. 3, pp. 83-89. (In Russ.)]

17. Румянцева С.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Патофизиологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга // Журнал неврологии и психиатрии, 2009. № 3. С. 64-68. [Rumyantseva S.A., Afanasiev V.V., Silina E.V. Pathophysiological basis of complex neuroprotection in cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry*, 2009, no. 3, pp. 64-68. (In Russ.)]

18. Свистушкин В.М., Леонова М.В., Никифорова Г.Н., Покозий И.Ю. Применение иммуномодулятора Галавит в лечении хронического тонзиллита // Российский медицинский журнал, 2015. № 6. С. 342. [Svistushkin V.M., Leonov M.V., Nikiforova G.N., Pokoziy I.Yu. The application of immunomodulator Galavit in the treatment of chronic tonsillitis. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2015, no. 6, p. 342. (In Russ.)]

19. Серебряная Н.Б., Лобзин С.В., Кула И.И., Ищенко А.М. Состояние системы комплемента при первой атаке демиелинизирующих заболеваний – рассеянного склероза и клинически изолированного синдрома // Цитокины и воспаление, 2015. Т. 14, № 3. С. 42-46. [Serebryanaya N.B., Lobzin V.S., Kula, I.I., Ishchenko A.M. The status of the complement system at the first attack of demyelinating diseases – multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2015, Vol. 14, no. 3, pp. 42-46. (In Russ.)]

20. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление, 2002. Т. 1, № 1. С. 9-11. [Simbirtsev A.S. Cytokines – a new system of regulation of defense reactions of the organism. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2002, Vol. 1, no. 1, pp. 9-11. (In Russ.)]

21. Скворцова В.И., Соколов К.В., Шамалов Н.А. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения // Журнал неврологии и психиатрии, 2006. № 11. С. 57-65. [Skvortsova V.I., Sokolov K.V., Shamalov N.A. Hypertension and cerebrovascular. *Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry*, 2006, no. 11, pp. 57-65.

22. Соловьева Э.Ю., Баранова О.А., Чеканов А.В., Панасенко О.М., Чипова Д.Т., Тлапшокова Л.Б., Мячин И.В., Карнеев А.Н., Федин А.И. Исследование острого и хронического воспаления при ишемии мозга на модели изолированных нейтрофилов // Цитокины и воспаление, 2015. Т. 14, № 3. С. 60-64. [Solovyova E.Yu., Baranova O.A., Chekanov A.V., Panasenko O.M., Chipova D.T., Tlapshokova L.B., Myachin I.V., Karneev A.N., Fedin A.I. Study of acute and chronic inflammation in cerebral ischemia by the model of isolated neutrophils. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2015, Vol. 14, no. 3, pp. 60-64. (In Russ.)]

23. Сологуб Т.В., Осиновец О.Ю. Иммуномодуляторы в комплексном лечении ОРВИ: возможности применения препарата Галавит // Русский медицинский журнал, 2013. № 3. С. 144-146. [Sologub T.V., Osinovets O.Yu. Immunomodulators in complex treatment of SARS: possible use of the drug Galavit. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2013, no. 3, pp. 144-146. (In Russ.)]

24. Турмова Е.П., Маркелова Е.В., Силаев А.А., Лукьянов П.А., Чикаловец И.В. Особенности цитокинового статуса у больных с атеросклерозом // Медицинская иммунология, 2014. Т. 16, № 4. С. 323-331. [Turova E.P., Markelova E.V., Silaev A.A., Lukyanov P.A., Chikalovets I.V. Peculiarities of cytokine status in patients with atherosclerosis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2014, Vol. 16, no. 4, pp. 323-331. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2014-4-323-332.

25. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. М.: Медицина, 2010. 752 с. [Khaitov R.M., Ignatyeva G.A., Sidorovich I.G. Immunology. The norm and pathology]. Moscow: Medicine, 2010. 752 p. (In Russ.)]

26. Шавловская О.А. Применение актовегина при нейропротективной терапии больных с цереброваскулярными заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2013. Т. 113, № 6. С. 74-76. [Shavlovskaya O.A. The use of Actovegin in neuroprotective therapy of patients with cerebrovascular disease. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry, 2013, Vol. 113, no. 6, pp. 74-76. (In Russ.)]

27. Шульгинова А.А. Хроническая ишемия головного мозга: иммунометаболические нарушения, коррекция // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 4. С. 382. [Shulginova A.A. Chronic ischemia of the brain: immunometabolic violations, correction. *Meditsinskaya immunologiya* = *Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 4, p. 382. (In Russ.)]

28. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 749 с. [Yarilin A.A. Immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 749 p.

29. Ярилин Д.А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов // Иммунология, 2014. № 4. С. 195-201. [Yarilin D.A. The role of tumor necrosis factor in the regulation of the inflammatory response of monocytes and macrophages. *Immunologiya* = *Immunology*, 2014, no. 4, pp. 195-201. (In Russ.)]

30. Chen C.J., Kono H., Golenbock D., Reed G., Akira S., Rock K.L. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nat. Med.*, 2007, Vol. 13, no. 27, pp. 851-856.

31. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons *in vitro*. *Neuromolecular Med.*, 2011, Vol. 13, no. 4, pp. 266-274.

32. Khaden S.A., Gaffen S.L., Kolls J.K. Th17 cells at the crossroads of innate and adaptive immunity against infectious diseases at the mucosa. *Mucosa Immunol.*, 2009, Vol. 2, no. 5, pp. 403-411.

33. Libby R., Ridker P.M., Hansson G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 2011, Vol. 473, pp. 317-325.

34. Lukens J.R., Gross J.M., Kanneganti T.D. IL-1 family cytokines trigger sterile inflammatory disease. *Front. Immunol.*, 2012, no. 3, p. 315.

35. Spits H., Artis D., Colonna M., Diefenbach A., DiSanto J.P., Eberl G., Koyasu S., Locksley R.M., McKenzie A.N., Mebius R.E., Powrie F., Vivier E. Innate lymphoid cells – a proposal for a uniform nomenclature. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, Vol. 13, pp. 145-149.

Авторы:

Шульгинова А.А. — д.м.н., ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Курск, Россия

Конопля А.И. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Курск, Россия

Быстрова Н.А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры биологической химии ГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Курск, Россия

Гаврилюк В.П. — д.м.н., доцент, профессор кафедры детской хирургии и педиатрии факультета последипломного образования ГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Курск, Россия

Караулов А.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Shulginova A.A., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

Konoplya A.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Biological Chemistry, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

Bystrova N.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Biological Chemistry, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

Gavriliuk V.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Pediatric Surgery and Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

Karaulov A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Department of Clinical Immunology and Allergology, First Moscow I.M. Sechenov State Medical University, Moscow, Russian Federation

Поступила 13.11.2016
Принята к печати 29.12.2016

Received 13.11.2016
Accepted 29.12.2016